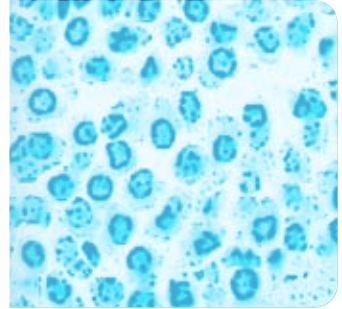




原發性皮質醛酮症：病例報告

林錦生¹ 陳聲平¹ 張寶琪² 洪淵庭¹



前言

原發性皮質醛酮症(primary aldosteronism)是1955年由Conn JW 首先發表的，主要臨床表現為高血壓、低的血漿腎素活性(plasma renin activity, PRA)，高濃度的血漿和尿液的皮質醛酮，而最常見的兩種亞型為單側皮質醛酮產生瘤(aldosterone producing adenoma, APA)和雙側腎上腺增生(bilateral adrenal hyperplasia, BAH)。原發性皮質醛酮症患者的皮質醛酮分泌不會被體液擴張或是鈉鹽攝取過量所抑制，其血漿中腎素(renin)的濃度通常是低的。隨著篩檢方法的改進，發現大多數的原發性皮質醛酮症血鉀是正常的，在高血壓的病患中的盛行率可達5-15%左右，且可能是高血壓中可治癒的常見病因之一。家醫科門診與基層醫療的病患中，高血壓患者佔了一定的比例，若能從中篩檢出此類的患者，不僅能讓病患擺脫終身服藥的不便，更能預防病患相關併發症與提升生活品質。

病例報告

本案例為46歲男性，高血壓服藥治療5年，長期在家醫科門診追蹤，並且每天服用nifedipine(30mg), atenolol(100mg)和chlorthalidone(25mg)等藥物控制，血壓一直維持在收縮壓130-150 mmHg左右。近半年來血壓忽然變的很難控制，情緒容易緊張且難以入睡。病人於本院門診血液生化檢查發現腎功能有惡化的趨勢Creatinine:1.6 mg/dL (參考值0.7~1.2)，三週後病人因全身無力、頭暈至急診求診，當時理學檢查發現血壓 157/76 mmHg，心跳72次/分、規則、沒有心雜音；胸前或背部沒有雜音；腹部沒有囉音；兩腳下肢沒有水腫；沒有股動脈脈搏減低或延遲出現和下肢血壓降低；也沒有軀幹性肥胖伴有深色之腹部及大腿的皮下條紋。生化檢查發現，Na: 137.4 mmol/L (參考值136~145)、K: 1.5 mmol/L (參考值3.5~5.1)、BUN: 27 mg/dL (參考值6~20)、Creatinine: 2.3 mg/dL (參考值0.7~1.2)、Ca: 8.1 mg/dL (參考值8.2~10.5)；24小時尿量：4,070mL、24Hr Ccr: 55.36 mg/day (參考值>75 mL/min)，動脈血(ABG)檢查pH: 7.55 (參考值7.35)

1 國軍松山總醫院 家庭醫學科

2 國軍松山總醫院 臨床病理科

關鍵詞：primary aldosteronism, hypertension, hypokalemia, plasma aldosterone concentration, adrenal cortical adenoma



~7.45)、PCO₂: 57.4 mmHg (參考值35~45)、PO₂: 74.9 mmHg (參考值75~100)、HCO₃-act: 49.1 mmol (參考值22~26)。當時因病患低血鉀現象持續，故安排相關內分泌檢驗，結果發現血漿皮質醛酮濃度(plasma aldosterone concentration, PAC)70.9 ng/dL 遠大於15 ng/dL，PRA為0.37 ng/mL/hr (參考值0.9~3.3)，皮質醛酮對腎素比值(PAC/PRA ratio)高達191.6 ng/dL per ng/mL/hr，另外電腦斷層檢查結果看到右側腎上腺有一顆2.1 × 2.8 × 2.3 cm之腫瘤，左側腎上腺正常。因為內分泌檢查及影像學檢查均符合右側APA的診斷，因此病人接受腹腔鏡右側腎上腺切除術，病理結果發現一個外觀為黃色的腎上腺腫瘤，大小為3.5 × 3 × 3 cm，病理診斷為 adrenal cortical adenoma。一般的腎上腺腺瘤細胞微觀上可以發現具有大量的充滿脂質的細胞質以及小而一致的細胞核

(圖一)。病人術後狀況良好，血中鉀離子濃度正常(3.6 mmol/L)，血壓也恢復正常(124/74 mmHg)範圍，無須再用降血壓藥物控制。

討論

原發性皮質醛酮症最主要的致病機轉為身體自主性的分泌過多皮質醛酮，臨床上我們主要可以看到高血壓、腎源性的低血鉀伴代謝性鹼血症、稍高的血鈉、低的PRA以及升高的PAC。其它的臨床表徵不具特異性，包括：頭痛、心悸、胸痛，另外就是和低血鉀有關的臨床表徵，包括癱瘓、四肢無力、低血鉀性鹼中毒等。在診斷過程方面，最主要分成篩檢、確定診斷及決定亞型三個階段。

首先在篩檢方面，以往常常是因為病人呈現高血壓及自發性低血鉀，才會懷

圖1 腎上腺腫瘤的病理照片，白色箭頭所指為大量的充滿脂質的細胞質，箭頭所指為小而一致的細胞核。

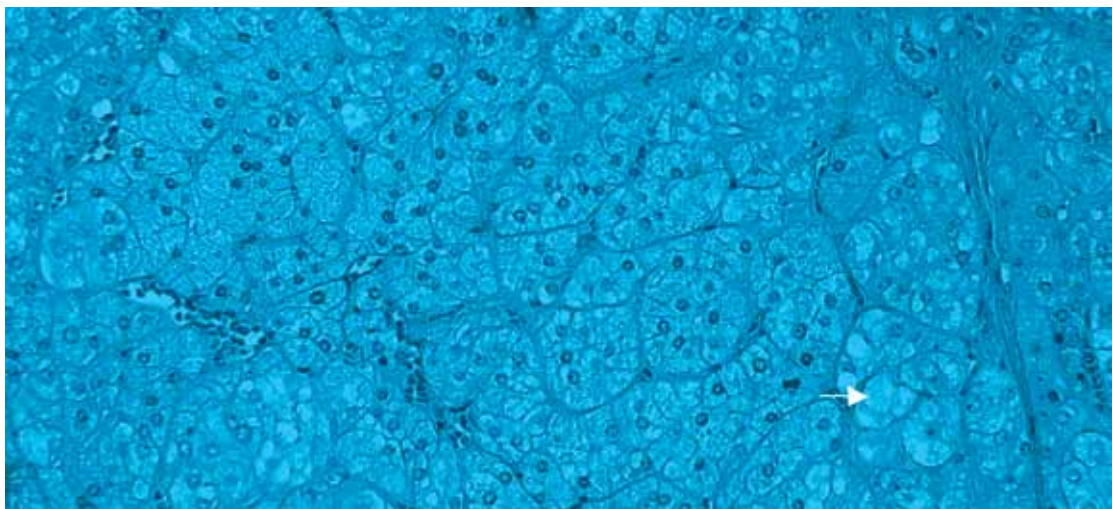
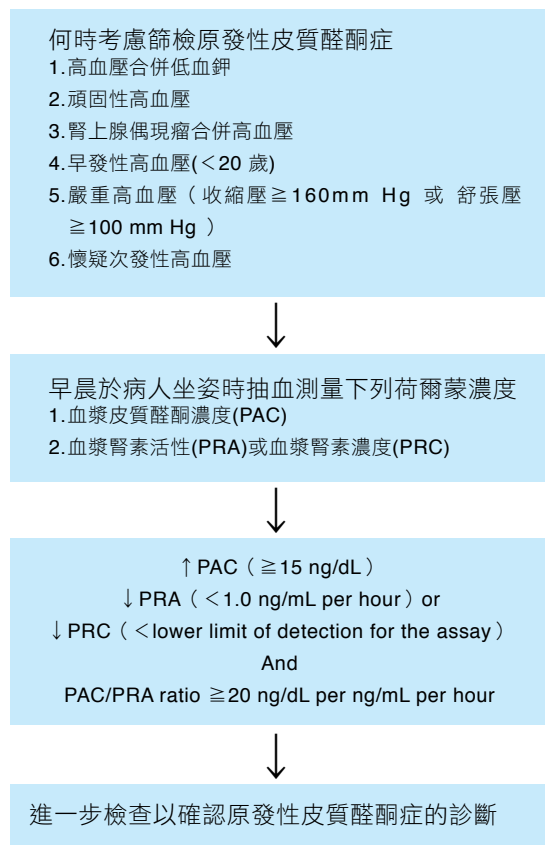




圖2 篩檢原發性皮質醛酮症之時機及篩檢標準



資料來源：參考資料2

疑病人是否有罹患原發性皮質醛酮症。但是自從1981年Hiramatsu等人利用PAC(ng/dL)與PRA (ng/mL/hr)的比值(PAC/PRA ratio)來作為篩檢的工具之後，自此PAC/PRA ratio逐漸成為標準的篩檢方法(篩檢時機與標準如圖2)。也因為PAC/PRA ratio的廣泛使用，改變了整個原發性皮質醛酮症的流行病學及臨床特徵。首先是原發性皮質醛酮症在高血壓族群的盛行率大幅提昇，從以往的0.5-2%到現在估計的5-15%。有些研究甚至報告高達20-30%。另外低血鉀的比例也大幅下

降，由原來的80-90%降為30-40%。值得注意的是，有些降血壓藥物會干擾PAC/PRA ratio，所以一般利尿劑最好停兩週，若服用spironolactone，最好建議停藥六週之後再行檢驗。血管張力素轉換酶抑制劑(angiotension-converting enzyme inhibitor, ACEI)有可能會造成PRA的假性增高，因此若病人正在服用ACEI，即使測到的PAC/PRA ratio偏低，也不能排除原發性皮質醛酮症的可能性。目前比較常用的標準是PAC/PRA ratio > 20 及PAC > 15 ng/dL，即高度懷疑原發性皮質醛酮症，需進行確定診斷。

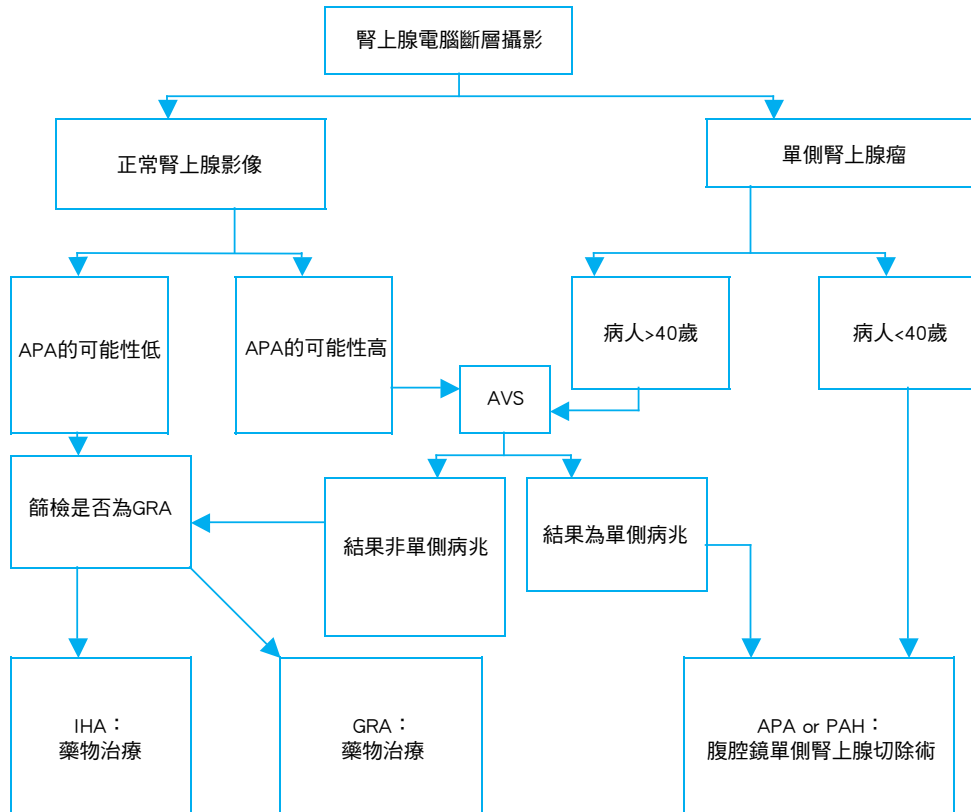
在確定診斷方面，核心觀念在於PAC之分泌無法被攝取過多的鈉鹽來壓抑。一般的作法有兩種，一種是口服鈉鹽3天，測24小時尿中aldosterone是否超過 $12 \mu\text{g/day}$ 。一種是用靜脈輸注生理食鹽水(4小時共2升)，看PAC是否超過 10 ng/dL 。但是必須注意攝入多量的鈉鹽會升高血壓並加重低血鉀症，因此高鈉飲食前應先矯正低血鉀，且要注意4小時之間，ACTH的下降，會造成PAC的下降，而產生偽陰性的結果。

放射線的檢查可以作為輔助診斷的工具。放射線檢查中的精細的電腦斷層攝影通常可偵測大於 0.5 cm 的腫瘤，如果診斷是原發性皮質醛酮症，而且adrenal CT scan發現明顯的單側腎上腺瘤，則可診斷為APA。MRI則可以進一步辨別腫瘤之組織特性，區分良性與惡性病灶。

最後就是區分為哪一種亞型(實務



圖3 原發性皮質醛酮症之亞型評估；單側皮質醛酮產生瘤(aldosterone producing adenoma, APA)；腎上腺靜脈取樣(adrenal venous sampling, AVS)；不明原因之皮質醛酮症(idiopathic hyperaldosteronism, IHA)；原發性腎上腺增生(Primary adrenal hyperplasia, PAH)；類固醇可治療之皮質醛酮症(glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA)



資料來源：參考資料 10

診斷流程如圖3)，而目前最重要的亞型分類有兩種，分別為APA和BAH。首先姿勢變化檢查(posture change test)是常用的鑑別亞型方式之一，病人在前一晚必須維持臥姿，隔日早晨抽血後，維持站姿2-4小時後再抽第二次血，比較兩個時間血漿皮質醛酮的濃度，如果第二次的血漿皮質醛酮的濃度比第一次高出30%稱為陽性反應，大部分兩側腎上腺增生受腎素(renin)調控會呈陽性反應；APA的病人因

為皮質醛酮受ACTH影響，因此第二次血漿皮質醛酮的濃度不會上升反而下降或不變，應呈現陰性反應；但因此項檢查尚有許多干擾因素，故仍有敏感度與專一性不佳等問題存在。故目前在鑑別診斷亞型的黃金標準，仍為腎上腺靜脈取樣為主。方法是給予ACTH或用靜脈注射metoclopramide後30分鐘取樣，來減少皮質醛酮分泌的波動所可能造成的誤差。經用藥後用導管取兩側腎上腺靜脈



血，測量皮質醛酮和cortisol的血漿濃度，單側皮質醛酮的增加通常代表皮質醛酮瘤。文獻指出若符合下列情形應執行腎上腺靜脈取樣：

1. 較嚴重的高血壓
2. 較低的血鉀(<3 mmol/L)
3. 較高的PAC (>25 ng/dL)
4. 較年輕者(<50歲)，因其臨床上有較高的可能為APA。

此外若電腦斷層上顯現為正常、兩側微小結節、及兩側腫瘤者，但符合上述有較高的可能為APA者；此外病人年齡較大(>40歲)、單側腫瘤懷疑為無功能性者，也可作腎上腺靜脈取樣來確定之。

對於本病症的治療的最主要的目標在避免因高血壓及低血鉀造成的死亡和併發症，而單側皮質醛酮瘤，手術去除腫瘤為最佳選擇，且現在因為內視鏡治療手術技術之進步，使得接受手術治療的病例增加，術前可給予spironolactone治療血壓，其反應的好壞可作為手術結果的預測因子。單側皮質醛酮產生瘤病患手術完後，血壓大概於1-6個月間會獲得控制，大約有30-60%可以根治。而BAH的患者單側或雙側腎上腺切除對血壓的控制效果都不佳，所以目前以藥物為主要治療方式，首選藥物為皮質醛酮的拮抗劑spironolactone，劑量通常為25-400 mg/day。但在高劑量時，spironolactone同時會影響testosterone的合成及周邊之轉換，所以需注意病人是否抱怨有男性女乳症或性

無能等副作用。如果病人無法忍受spironolactone的副作用，amiloride是另一種選擇。

結論

根據本案例的診斷治療經驗，以PAC/PRA ratio篩檢病人目前是為有效的方法，唯有對高血壓病人臨床表現高度懷疑，加上生化檢查找出這些病人正確的鑑別分類，可以早日正確診斷進而提供治療上的參考。

有人質疑如果對於所有高血壓病人皆作皮質醛酮對腎素比值來篩選原發性皮質醛酮症，是否符合醫療的效益。研究顯示，對單側皮質醛酮產生瘤切除腎上腺及不接受手術病人的損益比較，認為接受手術的每個病例可以節省服用藥物的副作用、長期高血壓的併發症所需的醫療費用、以及改善生活品質。因此，如果以原發性皮質醛酮症的平均發生率10%來看，這個醫療效益是顯而易見的。

在高血壓患者中，原發性皮質醛酮症是可根治或改善比例很高的病因。而隨著篩檢的方法改善，目前低血鉀已不再是必要之條件。最新的實證證據也顯示更廣泛之篩檢也是符合成本效益的。故若任何血壓高併低血鉀症、頑固性高血壓、腎上腺偶現瘤(incidentaloma)或年輕或不尋常的高血壓，與其它任何懷疑次發性高血壓的患者，均建議早期安排篩檢，早期發現，早期治療。



參考資料

1. Conn JW: Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955;45:3-17.
2. William F. Young, JR : Endocrine hypertension. In : Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders elsevier, 2008; 523-30.
3. Rossi E, Regolisti G, Negro A, et al: High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002;15:896-902.
4. Loh KC, Khaw MC, Emmanuel SC, et al: Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2854-9.
5. 吳寬墩、謝博生：原發性皮質醛酮症發現五十年。內分泌暨糖尿病學會會訊 2004；17：9-21。
6. 廖國盟：腎上腺腺瘤造成之原發性皮質醛酮症。北市醫學雜誌 2005；2：75-81。
7. 李振華、孔垂澤、楊春明等：原發性醛固酮增多症診療簡史。中華醫史雜誌 2004；34：83-8。
8. 謝月貞、吳允升、朱宗信等：原發性皮質醛酮症：病例報告。台灣醫學 2007；11：612-7。
9. 鄭弘美、沈振榮、周劍文等：腎上腺偶見瘤之特徵：奇美醫學中心5年臨床經驗。內科學誌 2004；15：108-114。
10. Young WF Jr, Hogan MJ : Renin-independent hypermineralocorticoidism. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:97-106.
11. 張天鈞：單側腎上腺結節增生產生之原發性皮質醛酮症。當代醫學 2007；34：190-3。
12. Magill SB: Adrenal vein sampling: an overview. *Endocrinologist* 2001;11:357-63.
13. Wu KD, Liao TS, Chen YM, et al: Preoperative diagnosis and localization of Aldosteroneproducing adenoma by adrenal vein sampling after administration of metoclopramide. *J Formos Med Assoc* 2001;100:598-603.
14. Sawka AM, Young WF JR, Thompson GB, et al: Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001;135:258-61.
15. Sywak M, Pasielka JL: Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg* 2002;89:1587-93.